



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D 21 JAN 2003	
WIPO	PCT

REC'D PCT/PTO 21 JUL 2004  
PCT 03 / 00013

### Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

### Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

### Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 14. Jan. 2003

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

*Rolf Hofstetter*  
Rolf Hofstetter

BEST AVAILABLE COPY

Patentgesuch Nr. 2002 0088/02

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:  
Oberflächenmodifizierte Implantate.

Patentbewerber:  
Institut Straumann AG  
Hauptstrasse 26d  
4437 Waldenburg

Vertreter:  
Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte  
Reussstrasse 22  
CH-4054 Basel

Anmeldedatum: 21.01.2002

Voraussichtliche Klassen: A61F

Unveränderliches Exemplar  
Exemplaire Invariable  
Esemplare Immutabile

88.02

P942CH

5

10

15

Institut Straumann AG

20

25

30

35 21. Januar 2002 / sz

## Oberflächenmodifizierte Implantate

Die vorliegende Erfindung betrifft oberflächenmodifizierte  
5 osteogene Implantate, welche zum Einsetzen in Knochen dienen  
und welche erheblich verbesserte  
Osteointegrationseigenschaften aufweisen, sowie Verfahren zu  
deren Herstellung.

10 Implantate, welche zum Einsetzen in Knochen dienen, wie bei-  
spielsweise Hüft- oder Kniegelenkprothesen oder in den Kiefer  
einzuschraubenden Stifte für den Aufbau künstlicher Zähne,  
sind an sich bekannt. Solche Implantate bestehen vorzugsweise  
aus Titan oder Titanbasislegierungen, wie z.B.  
15 Titan/Zirkonlegierungen, wobei diese zusätzlich Niob, Tantal  
oder andere gewebeverträgliche metallische Zusätze enthalten  
können. Zentrale Eigenschaften solcher Implantate sind die  
Stärke der Verankerung im Knochen sowie die Zeitspanne, in  
der die Integration erreicht wird. Osteointegration bedeutet  
20 demnach die kraftschlüssig solide und dauerhafte Verbindung  
zwischen Implantatoberfläche und Knochengewebe.

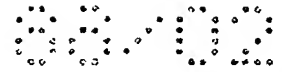
Wie fest das Implantat im Knochen verankert ist, kann mit  
mechanischen Messungen festgestellt werden, nämlich durch  
25 Messung der Kraft, sei es als Zug, Druck, Scherung oder Dreh-  
moment, welche nötig sind, um das im Knochen verankerte  
Implantat aus seiner Verankerung herauszuziehen oder heraus  
zu drehen, d.h. einen Adhäsionsbruch zwischen der Oberfläche  
des Implantats und der mit dieser verbundenen Knochensubstanz  
30 herbeizuführen. Solche Messmethoden sind an sich bekannt und  
beispielsweise in Brunski, Clinical Materials, Vol. 10, 1992,  
pp. 153-201, beschrieben. Messungen haben gezeigt, dass sich  
Titan-Implantate mit glatter Oberflächenstruktur nur wenig im  
Knochen verankern, während Implantate mit aufgerauhter Ober-  
35 fläche einen bezüglich der Zugfestigkeit merklich ver-  
besserten Knochen-Implantat-Verbund ergeben.

In EP 0 388 575 wird deshalb vorgeschlagen, auf der Implantatoberfläche in einem ersten Schritt mittels Sandstrahlen eine Makrorauigkeit aufzubringen und diese anschliessend mittels Behandlung in einem Säurebad mit einer  
5 Mikrorauigkeit zu überlagern. So kann die Implantatoberfläche mittels Sandstrahlen aufgeraut und anschliessend mit einem Aetzmittel, z.B. Fluorwasserstoffsäure oder Chlorwasserstoffsäure/Schwefelsäuregemisch behandelt werden. Die so mit einer definierten  
10 Rauigkeit versehene Oberfläche wird dann mit Lösungsmitteln und Wasser gereinigt und einer Sterilisationsbehandlung unterzogen.

Der chemische Zustand der Oberfläche von Titan und  
15 Titanbasislegierungen ist komplex. Es wird davon ausgegangen, dass die Oberfläche von Titanmetall in Luft und Wasser spontan oxydiert und dass dann an der Oberfläche, das heisst in der äussersten Atomschicht des Oxids, eine Reaktion mit Wasser stattfindet, wobei Hydroxylgruppen gebildet werden.  
20 Diese, Hydroxylgruppen enthaltende, Oberfläche wird in der Literatur als "hydroxylierte" Oberfläche bezeichnet. Siehe H.P. Boehm, Acidic and Basic Properties of Hydroxylated Metal Oxide Surfaces, Discussions Faraday Society, Vol. 52, 1971, pp. 264-275.

25

Es wurde nun gefunden, dass eine hydroxylierte Oberfläche von an der Oberfläche oxydiertem Titanmetall oder oxydierter Titanbasislegierung biologisch wirksame Eigenschaften aufweist, da der metallische Fremdkörper sich mit dem  
30 Knochengewebe kraftschlüssig verbindet, das heisst osteointegriert. Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass eine solche hydroxylierte und biologisch wirksame Oberfläche ihre Wirksamkeit über eine längere Zeitspanne behält und erheblich schneller mit der Knochensubstanz zu einem starken  
35 Verbund zusammen wächst, als eine gleiche nicht erfindungsgemäss behandelte und üblicherweise an der Luft getrocknete Oberfläche, wenn diese hydroxylierte Oberfläche mit einem Polypeptide, welches (i) einen Transforming Growth



Factor (TGF), beispielsweise einen Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) oder ein Osteogenic Growth Peptide (OGP), oder (ii) ein Systemic Hormone darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt wurde, bzw. diese hydroxylierte Oberfläche mit einer solchen Verbindung oder einem Gemisch solcher Verbindungen mindestens teilweise belegt wurde. Derart wird ein osteogenes Implantat mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften, insbesondere auch mit einer beschleunigten Verankerungsreaktion, erhalten, wobei die biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäss behandelten hydroxylierten Implantatoberflächen weitgehend unverändert bis zum Einsetzen des Implantats erhalten bleibt.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein oberflächenmodifiziertes osteogenes Implantat mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften bzw. mit verbesserter Osteointegration, wobei dieses Implantat aus Titanmetall oder einer Titanbasislegierung besteht und zumindest teilweise eine aufgerauhte Oberfläche aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass diese Oberfläche im hydroxylierten Zustand mit einem Polypeptide, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt wurde, bzw. diese hydroxylierte Oberfläche mit einer solchen Verbindung oder einem Gemisch solcher Verbindungen mindestens teilweise belegt wurde.

Unter der Bezeichnung Transforming Growth Factor (TGF) sind insbesondere die Gruppe (Subgruppe) der (i) Transforming Growth Factors beta (TGF- $\beta$ ) sowie die Gruppe (Subgruppe) der (ii) Bone Morphogenic Proteine (BMP) zu verstehen. Bone Morphogenic Proteine (BMP) sind beispielsweise Osteonectin, Bone Sialoprotein (BSP), Osteopontin, Osteocalcin, Osteostatin, Osteogenie, und Osteo Growth Peptide (OGP).

Vorzugsweise wird diese Oberfläche in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung und in einer gegenüber der Implantant-

oberfläche inerten Atmosphäre verschlossen aufbewahrt, das heisst, dass sich im Innern der Umhüllung keine Verbindungen befinden, welche die biologische Wirksamkeit der Implantat-oberfläche beeinträchtigen können.

5

Vorzugsweise ist das Innere der Umhüllung mit gegenüber der Implantatoberfläche inerten Gasen, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase oder einem Gemisch solcher Gase, befüllt. Das Innere der Umhüllung kann aber auch mindestens  
10 teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls Zusatz-  
stoffe enthält, befüllt sein, wobei mindestens eine solche Menge Wasser anwesend ist, dass die Benetzung der auf-  
gerauhten Implantatoberfläche gewährleistet ist. Das Rest-  
volumen innerhalb der Umhüllung kann mit gegenüber der  
15 Implantatoberfläche inerten Gasen, wie z.B. Sauerstoff,  
Stickstoff, Edelgase oder einem Gemisch solcher Gase befüllt  
sein.

Vorzugsweise enthält das im Inneren der Umhüllung anwesende  
20 reine Wasser als Zusatzstoff bzw. Zusatzstoffe mindestens ein  
Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF)  
oder ein Systemic Hormon darstellt, oder ein Gemisch solcher  
Verbindungen, das heisst mindestens eine Verbindung, welche  
erfindungsgemäss zur Behandlung und mindestens teilweiser  
25 Belegung der Implantatoberfläche verwendet wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Her-  
stellung der erfindungsgemässen Implantate sowie die erfin-  
dungsgemäss hergestellten Implantate.

30

Vorzugsweise bestehen die erfindungsgemässen Implantate aus  
einer Titanbasislegierung, vorzugsweise aus einer  
Titan/Zirkonlegierung, wobei diese zusätzlich Niob, Tantal  
oder andere gewebeverträgliche metallische Zusätze enthalten  
35 können. Diese Implantate dienen vorzugsweise als Hüft- oder  
Kniegelenkprothesen oder als in den Kiefer einzuschraubenden  
Stifte für den Aufbau künstlicher Zähne. Solche Implantate,  
deren Beschaffenheit und die für deren Herstellung  
verwendeten metallischen Materialien sind an sich bekannt und

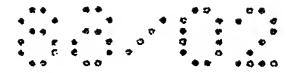
beispielsweise in J. Black, G. Hastings, Handbook of Biomaterials Properties, Seiten 135-200, Verlag Chapman & Hall, London, 1998, beschrieben.

- 5 Untersuchungen haben gezeigt, dass die genügende Verankerung eines Implantats im Knochen in hohem Mass von der Oberflächenbeschaffenheit des Implantats, insbesondere von der Rauigkeit, abhängt. Gemäss der vorliegenden Erfindung wird die biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäss behandelten
- 10 Oberfläche zur im wesentlichen physikalischen Wirkung der Oberflächenrauigkeit synergistisch hinzugefügt, woraus eine erhebliche Verbesserung der Osteointegration resultiert. Das erfindungsgemässe Zahnimplantat weist vorzugsweise eine Makrorauigkeit, wie z.B. ein Schraubengewinde oder Vertiefungen in der Oberfläche auf, welche z.B. durch mechanische
- 15 Bearbeitung und Strukturierung, Kugelstrahlen oder Sandstrahlen erhalten werden kann. Zusätzlich weist diese aufgerauhte Oberfläche vorzugsweise eine überlagerte Mikro- rauigkeit auf, wobei diese Mikro- rauigkeit vorzugsweise
- 20 durch chemische Ätzung der Oberfläche oder mittels elektro- chemischer (elektrolytischer) Behandlung oder durch eine Kombination dieser Verfahren hergestellt wird. Dabei erhält man eine hydroxylierte und gleichzeitig auch hydrophile Oberfläche. Diese hydroxylierte Oberfläche wird
- 25 erfindungsgemäss mit einem Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt, bzw. diese hydroxylierte Oberfläche wird mit einer solchen Verbindung oder einem Gemisch solcher Verbindungen
- 30 mindestens teilweise belegt.

Die hydroxylierte Oberfläche kann beispielsweise hergestellt werden, indem man die Oberfläche mit der gewünschten Rauigkeit bzw. Textur versieht, insbesondere indem man

35 zuerst die Implantatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufraut, und anschliessend die mechanisch aufgerauhte Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Prozess behandelt, bis eine





hydroxylierte und hydrophile Oberfläche entstanden ist. Vorzugsweise ätzt man das Implantat mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder einem Gemisch solcher Säuren oder aber die Oberfläche wird mit Chlorwasserstoffsäure, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5, aktiviert.

10

Vorzugsweise geht man so vor, dass man

- 15 - das Implantat kugelstrahlt und anschliessend mit verdünnter Fluorwasserstoffsäure bei Raumtemperatur ätzt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- 20 - das Implantat sandstrahlt, z.B. mit Aluminiumoxid Partikeln mit einer durchschnittlichen Korngrösse von 0.1-0.25 mm oder 0.25-0.5 mm' und anschliessend mit einem Chlorwasserstoffsäure/Schwefelsäuregemisch bei erhöhter Temperatur behandelt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- 25 - das Implantat mit grobem Korn sandstrahlt, z.B. mit einem Korngemisch wie vorgängig definiert, und anschliessend mit einem Chlorwasserstoffsäure/Salpetersäuregemisch behandelt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- 30 - das Implantat mit einem Gemisch von Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5 behandelt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat mittels der Verwendung von Plasmatechnik aufraut und anschliessend in einem Gemisch von Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im

Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5 hydroxyliert und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder

- das Implantat in einem elektrolytischen Verfahren behandelt, wobei die Oberfläche gegebenenfalls vorgängig mechanisch aufgeraut wurde, und anschliessend mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht.

In allen Fällen wird das Implantat bzw. dessen hydroxylierte Oberfläche erfindungsgemäss direkt mit einem Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt. Insbesondere wird das Implantat bzw. dessen hydroxylierte Oberfläche nicht mit Alkohol, Aceton oder einem anderen organischen Lösungsmittel oder einem Desinfektionsmittel behandelt oder der Atmosphäre oder gasförmigen Substanzen, wie z.B. Kohlenwasserstoffen, ausgesetzt, welche gegenüber der hydroxylierten und hydrophilen Oberfläche nicht inert sind, und z.B. die hydrophile Oberflächeneigenschaft vermindern oder zerstören würden. Das im Verfahren verwendete "reine" Wasser enthält weder Kohlendioxid noch Dämpfe von Kohlenwasserstoffen sowie keine Alkohole, wie Methanol oder Ethanol, und kein Aceton oder verwandte Ketone. Es kann aber spezielle Zusatzstoffe enthalten, wie dies im weiteren beschrieben ist.

Das zum Waschen verwendete "reine" Wasser ist vorzugsweise mehrfach destilliertes oder via inverse Osmose hergestelltes Wasser, welches vorzugsweise in inerter Atmosphäre, das heisst z.B. unter erniedrigtem Druck, in Stickstoff- oder Edelgasatmosphäre hergestellt wurde. Insbesondere hat das reine Wasser einen elektrischen Widerstand von mindestens 2 Mohmcm (elektrischer Widerstand >2 Mohmcm) und einen Gesamtgehalt an organischem Kohlenstoff (total organic carbon, TOC) von höchstens 10 ppb (≤10 ppb).

Anschliessend an den Waschprozess wird das erhaltene Implantat vorzugsweise in reinem Wasser, welches gegebenenfalls Zusatzstoffe enthalten kann, aufbewahrt.

Vorzugsweise wird das erhaltene Implantat in einer geschlossenen Umhüllung, welche mit einem gegenüber der Implantatoberfläche inerten Gas, beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Edelgas, wie z.B. Argon, befüllt ist und/oder  
5 in reinem Wasser, welches gegebenenfalls Zusatzstoffe enthält, bis zur weiteren erfindungsgemässen Bearbeitung aufbewahrt. Vorzugsweise ist die Umhüllung für Gase und Flüssigkeiten praktisch undurchlässig.

10 Erfindungsgemäss wird das Implantat, welches eine hydroxylierte Oberfläche aufweist bzw. die hydroxylierte Oberfläche des Implantats, im hydroxyliertem Zustand mit einem Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellt, oder mit einem Ge-  
15 misch solcher Verbindungen, behandelt und mit einer solchen Verbindung oder einem Gemisch solcher Verbindungen zumindest teilweise belegt.

Unter der Bezeichnung Transforming Growth Factor (TGF) sind,  
20 wie bereits erwähnt, insbesondere die Gruppe der (i) Transforming Growth Factors beta (TGF- $\beta$ ) sowie die Gruppe der (ii) Bone Morphogenic Proteine (BMP) zu verstehen. Bone Morphogenic Proteine sind beispielsweise Osteonectin, Bone Sialoprotein (BSP), Osteopontin, Osteocalcin, Osteostatin,  
25 Osteogenie, und Osteo Growth Peptide (OGP).

Beispiele für Proteine bzw. Polypeptide aus der Gruppe von Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) sind beispielsweise die Faktoren TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 4, und TGF- $\beta$ 5,  
30 welche z.B. in A.B. Roberts, M.B. Sporn, Handbook of Experimental Pharmacology, 95 (1990), Seiten 419-472 oder in D.M. Kingsley, Genes and Development 8 (1994), Seiten 133-146, sowie den dort angegebenen Zitaten, beschrieben sind. Diese Verbindungen sind hier durch Verweis mit eingeschlossen  
35 (incorporated herein by reference).

Beispiele aus der Gruppe der Bone Morphogenic Proteine (BMP) sind die Proteine BMP-2 (BMP-2a), BMP-3, BMP-4 (BMP-2b), BMP-

5, BMP-6, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, welche z.B. in J.M. Wozney et.al., Science 242 (1988), Seiten 1528-1534; A.J. Celeste et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990), Seiten 9843-9847; E. Özkaynak et al., J. Biol. Chem. 267 (1992), Seiten 25220-25227 ; Takao et al., Biochem. Biophys. Res. Com. 219 (1996), Seien 656-662 ; WO 93/00432 ; WO 94/26893 ; WO 94/26892 ; WO 95/16035 und den dort angegebenen Zitaten beschrieben sind. Diese Verbindungen sind hier durch Verweis mit eingeschlossen  
10 (incorporated herein by reference).

Beispiele für Osteocalcine sind:

Osteocalcin (7-19) (human): H-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Glu-Pro-Arg-OH;

15

Osteocalcin (37-49) (human): H-Gly-Phe-Gln-Glu-Ala-Tyr-Arg-Arg-Phe-Tyr-Gly-Pro-Val-OH;

20

(Tyr<sup>38</sup>, Phe<sup>42,46</sup>) Osteocalcin (38-49): H-Tyr-Gln-Glu-Ala-Phe-Arg-Arg-Phe-Gly-Pro-Val-OH

25

Osteocalcin (1-49) (human): H-Tyr-Leu-Tyr-Gln-Trp-Leu-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Gla-Pro-Arg-Arg-Gla-Val-Cys-Gla-Leu-Asn-Pro-Asp-Cys-Asp-Glu-Leu-Ala-Asp-His-Ile-Gly-Phe-Gln-Gln-Ala-Tyr-Arg-Arg-Phe-Tyr-Gly-Pro-Val-OH (Gla = gamma-Carboxy-L-glutamyl)

30

Osteogenic Growth Peptide (OGP) sind bekannt. Ein solches Peptide mit 14 Aminosäuren entspricht beispielsweise der Formel: H-Ala-Leu-Lys-Arg-Gln-Gly-Arg-Thr-Leu-Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly-OH.

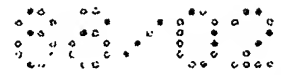
35

Systemic Hormones sind an sich bekannt und können in der an sich bekannten Form verwendet werden. Systemic Hormones sind beispielsweise die als 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oder als 1α,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oder als 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bezeichneten Verbindungen. Solche Systemic Hormones sind beispielsweise in Boyan B.D. et al., Journal of Biological Chemistry, 264, Seiten 11879-11888

(1989) beschrieben. Die dort erwähnen Systemic Hormones sind durch Verweis hierin mit eingeschlossen (incorporated herewith by reference).

- 5 Von den Polypeptiden, welche einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellen, sind diejenigen bevorzugt, welche mindestens einen Rest einer Aminosäure mit einem heterocyclischen Ring enthalten, wie beispielsweise den Rest von Prolin (Pro), Hydroxyprolin (Hypro), Tryptophan  
10 (Try) oder Histidin (His).

Methoden zur Charakterisierung und Analyse von Metalloberflächen sind an sich bekannt. Diese Methoden können auch für die Messung und Kontrolle bzw. Überwachung der  
15 Belegungsdichte verwendet werden. Derartige an sich bekannte Analysenmethoden sind beispielsweise Infrarot-Spektroskopie, Laser-Desorption-Massen-Spektroskopie (LDMS), Röntgenstrahlen angeregte Photoelektronenspektroskopie (XPS), Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Ion-Mass-Spektroskopie (MALDI),  
20 Time-of-Flight-Sekundär-Ionen-Massen-Spektroskopie (TOFSIMS), Elektronen und Ionen Mikroanalyse, Optical Waveguide Lightmode Spectroscopy (OWLS) oder X-Ray Photoelectron Diffraction (XPD) verwenden. Damit können beispielsweise die auf der Metalloberfläche verfügbaren Titanatome bzw.  
25 Hydroxylgruppen gemessen werden. In der Regel ergeben die auf der Metalloberfläche verfügbaren Metallatome bzw. Hydroxylgruppen die maximale Belegungsdichte der Oberfläche mit einer monomolekularen Schicht ('monolayer'). Mittels der angegebenen an sich bekannten Analysenmethoden kann die  
30 Konzentration und die Dicke der monomolekularen Schicht, welche insbesondere abhängig ist von der chemischen Zusammensetzung der Metalloberfläche, deren Vorbehandlung und der chemisorbierten Verbindung, gemessen werden. So weist beispielsweise Titanoxid etwa vier bis fünf reaktive, sauer  
35 oder basisch reagierende, Gruppen pro nm<sup>2</sup> Oberfläche auf. Dies bedeutet, dass die Oberfläche von Titanoxid mit etwa vier Molekülen einer Aminosäure oder Polyaminosäure pro nm<sup>2</sup> Oberfläche belegt werden kann. Erfindungsgemäss ist es bevor-



zugt, dass nur etwa 5% - 70%, bezogen auf die maximale Belegung der Metalloberfläche mit einer monomolekularen Schicht der angegebenen Verbindung belegt wird. Insbesondere bevorzugt ist erfindungsgemäss eine Belegung von etwa 8% -  
5 50% und insbesondere von etwa 8% - 20%, bezogen auf die maximale Belegung der Metalloberfläche mit einer monomolekularen Schicht. In diesem Sinne bleibt die Metalloberfläche durch die verbleibenden ``freien'' Hydroxylgruppen weiterhin zumindest teilweise hydroxyliert, so dass eine  
10 Kombination beider Effekte ein Implantat mit sehr guten Osteointegrationseigenschaften ergibt.

Das Polypeptid, welches ein Osteogenic Growth Peptide (OGP) oder einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein  
15 Osteocalcin darstellt, oder das Gemisch dieser Verbindungen, bringt man auf die hydroxylierte Oberfläche des Implantats in einer geeigneten Methode auf, beispielsweise aus wässriger Lösung oder aus einem organischen Lösungsmittel oder auch mittels Besprühen mit der reinen Verbindung oder dem reinen  
20 Verbindungsgemisch. Die Verbindung wird so von der hydroxylierten Oberfläche adsorbiert und gebunden. Gebunden bedeutet hier, dass sie durch Spülen mit Wasser nicht ohne weiteres entfernt werden kann. Dabei genügt es, die Verbindung in wässriger oder organischer Lösung in sehr geringer  
25 Konzentration, je nach Verbindung in einer Konzentration in der Grössenordnung von 0.01  $\mu\text{Mol/l}$  (Mikromol pro Liter) oder höher, zum Beispiel 0.01  $\mu\text{Mol/l}$  bis etwa 100  $\mu\text{Mol/l}$ , vorzugsweise 0.1  $\mu\text{Mol/l}$  bis etwa 10  $\mu\text{Mol/l}$ , vorzugsweise etwa 1  $\mu\text{Mol/l}$ , mit der hydroxylierten Metalloberfläche in Kontakt  
30 zu bringen, um die gewünschte Belegung zu herzustellen. Diese Konzentrationsgrenzen sind aber nicht kritisch. Die erreichte Belegungsdichte der Oberfläche mit den genannten Verbindungen wird insbesondere von deren Konzentration im flüssigen Träger, der Kontaktzeit und der Kontakttemperatur, und den  
35 verwendeten Säurewerten (pH-Werten) bestimmt.

In diesem Sinn betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemässen Implantats, indem man die Implantatoberfläche kugelstrahlt,

sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufraut, dadurch gekennzeichnet, dass man anschliessend

- (i) die mechanisch oder plasmatechnisch aufgeraute Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Ätzverfahren behandelt bis eine hydroxylierte Oberfläche entstanden ist, vorzugsweise mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, oder einem Gemisch solcher Säuren, oder Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5; und
- (ii) die Oberfläche mit einem Polypeptid, welches ein Osteogenic Growth Peptide (OGP) oder einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Osteocalcin darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt und mindestens teilweise belegt.

Die Belegung der hydroxylierten Metalloberfläche mit der genannten Verbindung, oder mit dem genannten Verbindungsgemisch, kann mit einer Chemisorption bzw. mit einer chemischen Anbindung erklärt werden. Das bedeutet, dass eine reaktive Gruppe der zugegebenen Verbindung mit der sich an der Metalloberfläche befindenden Hydroxylgruppe eine Kondensationsreaktion, beispielsweise gemäss der Formel:

$$\equiv\text{TiOH} + -\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH} \rightarrow \equiv\text{TiOC}(\text{O})\text{CH}_2- + \text{H}_2\text{O}$$

eingeht, wobei  $\equiv\text{Ti}$ - ein Metallion an der Metalloberfläche bedeutet. Man kann der Oberfläche in Abhängigkeit des Säurewertes des die Oberfläche umgebenden Elektrolyten einen amphoteren Charakter zuschreiben, wobei eine Wechselwirkung zwischen der Säure im Elektrolyt und dem basisch reagierenden Hydroxyl auf der Oxidoberfläche bzw. dem Anion im Elektrolyt und dem sauer reagierenden Hydroxyl des Oxids besteht. Zur Erklärung der Oberflächenreaktionen können die Bildung von kovalenten Bindungen, elektrostatische Effekte und/oder die Bildung von Wasserstoffbrücken herangezogen werden. Die vorliegende Erfindung ist aber nicht an diese Erklärungen gebunden. Ent-

scheidend ist die Tatsache, dass die hier beschriebene Oberflächenbehandlung die biologische Wirksamkeit der hydroxylierten Oberfläche bewahrt und verbessert.

5 Um das Polypeptid an die Metalloberfläche anzubinden, geht man vorzugsweise so vor, dass man die Verbindung aus wässriger oder organischer Lösung, vorzugsweise aus wässriger Lösung, durch Benetzen, oder mittels Besprühen mit der reinen  
10 Verbindung, auf die Oberfläche aufbringt. Gegebenenfalls erhitzt man auf eine Temperatur von etwa 40°C bis 70°C, gegebenenfalls unter Druck. Ebenso kann mit UV-Strahlung die Anbindung der Verbindung an die Oberfläche gefördert werden. Eine weitere Methode besteht darin, dass man die Verbindung, je nach der Art der Verbindung, aus wässriger saurer oder  
15 basischer Lösung auf die Oberfläche aufbringt. Die Lösung weist in diesem Fall vorzugsweise einen Säurewert (pH-Wert) von zwischen 2 und 4 oder zwischen 8 und 11 auf. Anschließend kann das Implantat, gegebenenfalls mit UV-Strahlung behandelt werden.

20

Vorzugsweise ist das erfindungsgemässe Implantat, mindestens jedoch dessen erfindungsgemäss belegte Oberfläche, in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen, wobei sich im Innern der Umhüllung keine Verbindungen befinden,  
25 welche die biologische Wirksamkeit der Implantatoberfläche beeinträchtigen können, das heisst, gegenüber der Implantatoberfläche inert sind. Diese gas- und flüssigkeitsdichte Umhüllung ist vorzugsweise eine verschweisste Ampulle aus Glas, Metall, einem synthetischen  
30 Polymeren oder einem anderen gas- und flüssigkeitsdichten Material oder einer Kombination dieser Materialien darstellt. Das Metall liegt vorzugsweise als dünne Metallfolie vor, wobei polymere Materialien und metallische Folien, aber auch Glas, in an sich bekannter Weise miteinander zu einer geeigneten  
35 Verpackung kombiniert werden können.

Vorzugsweise weist das Innere der Umhüllung eine inerte Atmosphäre auf und ist mit einem inerten Gas und/oder



mindestens teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls Zusatzstoffe enthält, befüllt. Ein geeigneter Zusatzstoff, welcher dem reinem Wasser erfindungsgemäss für die verbesserte Lagerung des Implantats zugesetzt werden  
5 kann, ist insbesondere ein Polypeptid, welches ein Osteogenic Growth Peptide (OGP) oder einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Osteocalcin darstellt oder ein Gemisch solcher Verbindungen, und insbesondere dieselbe Verbindung oder dasselbe Verbindungsgemisch, womit die Implantatoberfläche  
10 belegt worden ist. Dabei enthält das reine Wasser die genannte Verbindung oder das Verbindungsgemisch vorzugsweise in einer Konzentration im Bereich von etwa 0.01  $\mu\text{Mol/l}$  bis 100  $\mu\text{Mol/l}$  (Mikromol pro Liter), vorzugsweise etwa 0.1  $\mu\text{Mol/l}$  bis 10  $\mu\text{Mol/l}$  und vorzugsweise in einer Konzentration von  
15 etwa 1  $\mu\text{Mol/l}$ .

Weitere geeignete Zusätze, welche dem reinem Wasser erfindungsgemäss zugesetzt werden können, sind einwertige Alkalikationen, wie  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ , oder ein Gemisch von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ , mit entsprechenden Anionen in Form anorganischer Salze,  
20 wie z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natrium- oder Kaliumchlorat, Natrium- oder Kaliumnitrat, Natrium- oder Kaliumphosphat oder ein Gemisch solcher Salze. Ebenso können auch zweiwertige Kationen in Form von wasserlöslichen anorganischen Salzen zugesetzt werden. Geeignete Kationen  
25 sind insbesondere  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$  und/oder  $\text{Mn}^{+2}$  in Form der Chloride, Chlorate, Nitrate oder deren Gemische. Geeignete anorganische Anionen sind auch Phosphat- und Phosphonatanionen, wobei darunter jeweils auch Monoortho-  
30 orthophosphat-Anionen und Diorthophosphat-Anionen bzw. Mono-orthophosphonat-Anionen und Diorthophosphonat-Anionen zu verstehen sind, in Kombination mit den genannten Kationen. Solche in einer Ampulle verschlossene Implantate können in klinischen Anwendung direkt ohne weitere Behandlung verwendet werden.

35 Bevorzugt sind solche anorganische Kationen und Anionen, welche bereits in der Körperflüssigkeit vorkommen, insbesondere in der jeweiligen physiologischen Konzentration

und bei einem physiologischen Säurewert im Bereich von vorzugsweise 4 bis 9 und vorzugsweise bei einem Säurewert im Bereich von 6 bis 8. Bevorzugte Kationen sind  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  und  $\text{Ca}^{+2}$ . Das bevorzugte Anion ist  $\text{Cl}^-$ . Bevorzugt liegt die

5 Gesamtmenge der genannten Kationen bzw. Anionen jeweils im Bereich von etwa 50 mEq/l bis 250 mEq/l, vorzugsweise etwa 100 mEq/l bis 200 mEq/l und vorzugsweise bei etwa 150 mEq/l. Dabei bedeutet Eq/l (Formel-)Equivalentgewicht bzw. Eq/l entspricht dem Atomgewicht der Formeleinheit geteilt durch

10 die Wertigkeit. mEq/l bedeutet Milliäquivalentgewicht pro Liter. Enthält die Umhüllung zweiwertige Kationen, insbesondere  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$  und/oder  $\text{Mn}^{+2}$ , alleine oder in Kombination mit den erwähnten einwertigen Kationen, so liegt die Gesamtmenge der anwesenden zweiwertigen Kationen

15 vorzugsweise im Bereich von 1 mEq/l bis 20 mEq/l. Ebenso können die oben angegebenen organischen Verbindungen im Gemisch mit den angegebenen anorganischen Salzen gelöst im reinen Wasser vorliegen, wobei die angegebenen Konzentrationen für die anwesenden Zusätze weiterhin gelten und in

20 der Regel genügen.

Methoden zur Messung der wirksamen Oberfläche eines metallischen Körpers sind an sich bekannt. So sind beispielsweise elektrochemische Messmethoden bekannt, welche ausführlich in P.W. Atkins, Physical Chemistry, Oxford

25 University Press, 1994, beschrieben sind. Auch aus Rauigkeitsmessungen kann die effektive Oberfläche als Quadrat des hybriden Parameters  $L_r$ , d.h. dem Quadrat des Profillängenverhältnis erhalten werden. In der Norm DIN 4762 ist der Parameters  $L_r$  definiert als das Verhältnis der Länge

30 des gestreckten zweidimensionalen Profils und der vermessenen Distanz. Letztere Messung hat aber zur Voraussetzung, dass die vertikale und laterale Auflösung der Messmethode kleiner ist als  $1\mu\text{m}$  und sogar nahe bei  $0.1\mu\text{m}$  liegt.

Die Referenzfläche für alle diese Messmethoden ist die flache

35 polierte Metalloberfläche. Die gemessenen Werte der aufgerauhten Oberfläche im Vergleich zu den an der flachen und polierten Oberfläche, geben an, um wieviel grösser die

aufgerauhte Oberfläche ist, verglichen mit der flachen und polierten Oberfläche. In vitro Untersuchungen mit Knochenzellen und in vivo histomorphometrische Untersuchungen an erfindungsgemässen Implantaten weisen darauf hin, dass die

5 osteogenen Eigenschaften der erfindungsgemässen Implantate besonders hoch sind, wenn die aufgerauhte Oberfläche vorzugsweise mindestens 1.5 mal und vorzugsweise mindestens zweimal so gross ist, wie die vergleichbare flache und polierte Oberfläche. Bevorzugt ist die aufgerauhte Implantat-

10 oberfläche mindestens 2 bis 12 mal so gross, und vorzugsweise etwa 2.5 bis 6 mal so gross, wie die vergleichbare flache und polierte Oberfläche.

Industriell hergestellte Oberflächen von Titan und Titanlegierungen für die Bearbeitung in Laboratorien und

15 Kliniken weisen in der Regel Verunreinigungen auf, welche im wesentlichen aus Kohlenstoffverbindungen und Spuren von Stickstoff, Kalzium, Schwefel, Phosphor und Silizium bestehen. Diese Verunreinigungen konzentrieren sich in der äussersten Metalloxidschicht. Vorzugsweise enthält die

20 hydroxylierte und hydrophile Implantatoberfläche höchstens 20 Atom-% Kohlenstoff, gemessen mit spektroskopischen Methoden, wie XPS oder AES oder andere an sich bekannten spektroskopischen Methoden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

25 Beispiel 1

A) Eine gängige Form eines Zahnimplantats in Form einer Schraube von 4 mm Durchmesser und 10 mm Länge wird hergestellt. Die Rohform wird zerspanend durch Drehen und Fräsen des zylindrischen Rohlings in an sich bekannter Weise

30 erhalten. Die in den Knochen einzusetzende Oberfläche wird nun gemäss EP 0 388 575 mit einer Makrorauigkeit versehen, indem diese mit einem Korn der mittleren Korngrösse 0.25-0.50 mm sandgestrahlt wird. Anschliessend wird die aufgerauhte Oberfläche (Makrorauigkeit) mit einem wässerigen

35 Chlorwasserstoffsäure/Schwefelsäuregemisch mit einem Verhältnis von  $\text{HCl}:\text{H}_2\text{SO}_4:\text{H}_2\text{O}$  von 2:1:1 bei einer Temperatur

von über 80°C während etwa fünf Minuten behandelt, so dass ein Verhältnis der aufgerauhten Implantatoberfläche zur vergleichbaren polierten Oberfläche von 3.6, gemessen mittels Voltametrie im wässrigen Elektrolyten mit 0.15M NaCl, (entsprechend einem Verhältnis von 3.9, gemessen mit Impedanzspektrometrie im 0.1 molaren Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Elektrolyten), erhalten wird. Das so geformte Implantat wird mit reinem Wasser gewaschen.

B) Anschliessend wird das im Abschnitt A) erhaltene Implantat in eine Lösung bestehend aus reinem Wasser, welches das Osteogenic Growth Peptide (OGP) der Formel: H-Ala-Leu-Lys-Arg-Gln-Gly-Arg-Thr-Leu-Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly-OH in einer Konzentration von 100 Mikromol pro Liter enthält, unter Stickstoff während 24 Stunden belassen. Das Implantat wird unter Stickstoff entnommen und mit reinem Wasser gewaschen. Dabei wird eine Belegung der Metalloberfläche von etwa 10% erhalten. Anschliessend wird das Implantat

a) direkt in einer Glasampulle, welche mit reinem Wasser gefüllt ist, verschweisst, nach 4 Wochen geöffnet und implantiert;

b) direkt in einer Glasampulle verschweisst, welche gefüllt war mit reinem Wasser, welches mit 0.2 M Natriumbikarbonat auf pH=9 eingestellt ist, und das Pentapeptid Gly-Arg-Gly-Asp-Ser in einer Konzentration von 1 µMol/l enthält. Die Glasampulle wird nach 4 Wochen geöffnet, kurz in isotoner Kochsalzlösung gewaschen und implantiert;

c) nach Abschluss der Behandlung gemäss Abschnitt A) in atmosphärischer Luft getrocknet und implantiert (Vergleichsversuch).

Die gemäss den Versuchen a), b) und c) erhaltenen Implantate werden im Oberkiefer eines Minischweins implantiert. Die Verankerung wird jeweils nach 2 Wochen, nach 3 Wochen und nach 4 Wochen als Lösedrehmoment in Ncm (Durchschnittswerte) gemessen. Es kann gezeigt werden, dass die Ergebnisse gemäss den Versuchen a) und b) (erfindungsgemässe Implantate), bzw.

die entsprechenden Lösedrehmomente für die angegebenen Einheilzeiten, deutlich über denjenigen von Versuch c) liegen, was kürzere Einheilzeiten und eine beschleunigte Osteointegration anzeigt.

5 Beispiel 2

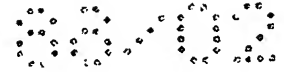
Beispiel 1 wird wiederholt, jedoch mit der Massgabe, dass das in Abschnitt B) verwendete Osteogenic Growth Peptide (OGP) ersetzt wird durch Osteocalcin (7-19) (human) der Formel: H-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Glu-Pro-Arg-OH. Man erhält analoge Resultate zu denjenigen gemäss Beispiel 1, Abschnitt B.

Beispiel 3

Beispiel 1 wird wiederholt, jedoch mit der Massgabe, dass an-  
 15 schliessend an die Säurebehandlung gemäss Beispiel 1, Abschnitt A) in reines Wasser eingebracht wird, welches 0.15Mol/l NaCl und gegebenenfalls 0.005 Mol/l CaCl<sub>2</sub> enthält. Diesem Elektrolyten wird das Osteogenic Growth Peptide (OGP) oder Osteocalcin (7-19) (human) der Formel: H-Gly-Ala-Pro-  
 20 Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Glu-Pro-Arg-OH in einer Konzentration von 100 Mikromol/l zugesetzt. Das Ganze wird in einer Glasampulle unter Stickstoff verschweisst. Die Glasampulle wird nach 4 Wochen geöffnet, das erhaltene Implantat wird entnommen und ohne weitere Behandlung, d.h.  
 25 ohne Trocknen oder Waschen, in den Oberkiefer eines Minis Schweins implantiert. Die Verankerung wird jeweils nach 2 Wochen, nach 3 Wochen und nach 4 Wochen als Lösedrehmoment in Ncm (Durchschnittswerte) gemessen. Man erhält analoge Resultate zu den Resultaten gemäss Beispiel 1.

Patentansprüche

1. Osteogenes Implantat mit verbesserten Osteointegrations-  
eigenschaften, wobei dieses Implantat aus Titanmetall oder  
einer Titanbasislegierung besteht und zumindest teilweise  
5 eine aufgerauhte Oberfläche aufweist, dadurch gekennzeichnet,  
dass diese Oberfläche im hydroxylierten Zustand mit einem  
Polypeptide, welches einen Transforming Growth Factor (TGF)  
oder ein Systemic Hormone darstellt, oder mit einem Gemisch  
solcher Verbindungen, mindestens teilweise belegt wurde.
- 10 2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  
dieses aus einer Titan/Zirkonlegierung, besteht, welche  
gegebenenfalls zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebever-  
trägliche metallische Zusätze enthält.
- 15 3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch  
gekennzeichnet, dass dieses eine Makrorauigkeit sowie eine  
der Makrorauigkeit überlagerte Mikrorauigkeit aufweist,  
wobei die Mikrorauigkeit durch chemische Ätzung der Ober-  
20 fläche und/oder mittels elektrolytischer Behandlung  
hergestellt wurde, vorzugsweise durch Ätzen mit einer  
anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren,  
vorzugsweise mit Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasser-  
stoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder einem Gemisch  
25 solcher Säuren oder durch Behandlung der Oberfläche mit  
Chlorwasserstoffsäure, Wasserstoffperoxid und Wasser im  
Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5.
4. Implantat nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch  
gekennzeichnet, dass der Transforming Growth Factor (TGF) aus  
30 der Gruppe der (i) Transforming Growth Factors beta (TGF- $\beta$ )  
und/oder aus der Gruppe der (ii) Bone Morphogenic Proteine  
(BMP) ausgewählt ist.
5. Implantat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass  
35 der Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) ausgewählt ist  
aus der Gruppe umfassend die Faktoren TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3,  
TGF- $\beta$ 4, und TGF- $\beta$ 5.



6. Implantat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Bone Morphogenic Protein (BMP) ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend die Proteine BMP-2 (BMP-2a), BMP-3, BMP-4  
5 (BMP-2b), BMP-5, BMP-6, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12 und BMP-13.

7. Implantat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Bone Morphogenic Proteine (BMP) ausgewählt ist aus der  
10 Gruppe umfassend Osteonectin, Bone Sialoprotein (BSP), Osteopontin, Osteocalcin, Osteostatin, Osteogenie und Osteo Growth Peptide (OGP).

8. Implantat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass  
15 das Osteocalcine der Formel: H-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Glu-Pro-Arg-OH, entspricht.

9. Implantat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Osteocalcine der Formel: H-Gly-Phe-Gln-Glu-Ala-Tyr-Arg-  
20 Arg-Phe-Tyr-Gly-Pro-Val-OH, entspricht.

10. Implantat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Osteocalcin der Formel: H-Tyr-Gln-Glu-Ala-Phe-Arg-Arg-Phe-Gly-Pro-Val-OH, entspricht.

25

11. Implantat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Osteocalcin der Formel: H-Tyr-Leu-Tyr-Gln-Trp-Leu-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Gla-Pro-Arg-Arg-Gla-Val-Cys-Gla-Leu-Asn-Pro-Asp-Cys-Asp-Glu-Leu-Ala-Asp-His-Ile-Gly-  
30 Phe-Gln-Gln-Ala-Tyr-Arg-Arg-Phe-Tyr-Gly-Pro-Val-OH, entspricht.

12. Implantat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Osteogenic Growth Peptide (OGP) der Formel: H-Ala-Leu-  
35 Lys-Arg-Gln-Gly-Arg-Thr-Leu-Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly-OH, entspricht.

13. Implantat nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass das Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormone darstellt, mindestens einen Rest einer Aminosäure mit einem heterocyclischen Ring enthält, vorzugsweise den Rest von Prolin (Pro), Hydroxyprolin (Hypro), Tryptophan (Try) oder Histidin (His).
14. Implantat nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass das Systemic Hormone die Verbindung  $1,25-(OH)_2D_3$  oder  $1\alpha,1,25(OH)_2D_3$  oder  $24,25-(OH)_2D_3$  darstellt.
15. Implantat nach einem der Ansprüche 1-14, dadurch gekennzeichnet, dass die Metalloberfläche mit der Verbindung zu 5%-70%, vorzugsweise zu 8%-50% und insbesondere etwa 8%-20%, belegt ist, bezogen auf die maximale Belegung der Metalloberfläche mit einer monomolekularen Schicht.
16. Implantat nach einem der Ansprüche 1-15, dadurch gekennzeichnet, dass dieses Implantat, mindestens jedoch dessen belegte Oberfläche, in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen ist, welche mit einem gegenüber der Implantatoberfläche inerten Gas, vorzugsweise mit Stickstoff, Sauerstoff oder einem Edelgas und/oder zumindest teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls Zusatzstoffe enthält, befüllt ist.
17. Implantat nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser in der Umhüllung ein Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormone darstellt, oder ein Gemisch solcher Verbindungen, enthält, vorzugsweise dieselbe Verbindung oder dasselbe Verbindungsgemisch, womit die Implantatoberfläche belegt ist.
18. Implantat nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser das Polypeptid oder das Polypeptidgemisch, in einer Konzentration im Bereich von  $0.01 \mu\text{Mol/l}$  bis  $100 \mu\text{Mol/l}$ , vorzugsweise  $0.1 \mu\text{Mol/l}$  bis  $10 \mu\text{Mol/l}$  und vorzugsweise in einer Konzentration von etwa  $1 \mu\text{Mol/l}$ , enthält.



19. Implantat nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser anorganische Salze in Form von einwertigen Alkalikationen, vorzugsweise  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ , oder ein Gemisch von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ , mit entsprechenden Anionen und/oder
- 5 zweiwertige Kationen in Form von wasserlöslichen anorganischen Salzen, vorzugsweise  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$  und/oder  $\text{Mn}^{+2}$  in Form der Chloride, Chlorate, Nitrate, Phosphate und/oder Phosphonate, enthält.
20. Implantat nach Anspruch 16 oder 19, dadurch gekennzeichnet,
- 10 net, dass das reine Wasser anorganische Salze in einer Gesamtmenge der genannten Kationen bzw. Anionen jeweils im Bereich von 50 mEq/l bis 250 mEq/l, vorzugsweise 100 mEq/l bis 200 mEq/l und vorzugsweise in einer Menge von etwa 150 mEq/l enthält.
- 15 21. Verfahren zur Herstellung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1-15, indem man die Implantatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufraut, dadurch gekennzeichnet, dass man anschliessend
- 20 (i) die mechanisch oder plasmatechnisch aufgerauhte Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Ätzverfahren behandelt bis eine hydroxylierte Oberfläche entstanden ist, vorzugsweise mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer
- 25 Säuren, vorzugsweise mit Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, oder einem Gemisch solcher Säuren, oder Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5; und
- 30 (ii) die Oberfläche mit einem Polypeptid, welches ein Osteogenic Growth Peptide (OGP) oder einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Osteocalcin darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, mindestens teilweise belegt.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung in wässriger Lösung in einer Konzentration von mindestens 10  $\mu\text{Mol/l}$  (Mikromol pro Liter) mit der hydroxylierten Metalloberfläche in Kontakt zu bringt.

5 23. Die nach Anspruch 21 oder 22 hergestellten Implantate.

Zusammenfassung

Osteogenes Implantat mit verbesserten Osteointegrations-  
eigenschaften, wobei dieses Implantat aus Titanmetall oder  
5 einer Titanbasislegierung besteht und zumindest teilweise  
eine aufgerauhte Oberfläche aufweist, wobei diese Oberfläche  
des Implantats im hydroxylierten Zustand mit einem  
Polypeptide, welches einen Transforming Growth Factor (TGF)  
oder ein Systemic Hormone darstellt, oder mit einem Gemisch  
10 solcher Verbindungen, mindestens teilweise belegt wurde.